



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی سوسپانسیون وزیکولی و میسلی
سورفکتانت دوقلوی $C_{12}-5N-C_{12}$ و اثرات آن بر حافظه و یادگیری در مدل آلزایمری
موش صحرایی

توسط:

پگاه رحیمی

اساتید راهنما:

دکتر عباس پرداختی

دکتر وحید شیبانی



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

Thesis . Pharm. D.

Title:

Preparation of vesicular and micellar suspension of C₁₂-5N-C₁₂ Gemini surfactant and evaluation of their physicochemical characterization and their effects on memory and learning in Alzheimer's rat model

By:

Pegah Rahimi

Supervisor:

Dr. Abbas Pardakhty

Dr. Vahid Sheibani

Spring 2019

Thesis NO: 1080

چکیده:

مقدمه: بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو است که باعث تخریب حافظه، رفتار و شناخت می‌شود که در نهایت در سنین پیری به سمت دمانس یا زوال عقل پیش می‌رود. در حال حاضر، هیچ راه مؤثری برای پیشگیری و بهبود این بیماری در انسان وجود ندارد و داروهای موجود تنها به تخفیف علائم بیماری کمک می‌کنند. فرآیند کلیدی در آسیب شناسی آلزایمر، تجمع پپتید آمیلوئید بتا با ۴۳-۳۸ آمینو اسید و تشکیل فیبرهای آمیلوئیدی در مغز بیماران است. براساس مطالعاتی که در سال‌های اخیر بر روی دسته جدیدی از سورفکتانت‌ها به نام ژمینی سورفکتانت انجام گرفته است، این دسته از سورفکتانت‌ها دارای خواص مفیدی مانند: غلظت بحرانی میسل (CMC) بسیار پایین، کشش سطحی کم و زیست تخریب پذیر بودن می‌باشند. همچنین این نوع سورفکتانت‌ها مانع تجمع فیبرهای آمیلوئیدی در محیط آزمایشگاهی می‌شوند. به همین منظور در مطالعه حاضر، اثرات ساختارهای میسلی و نیوزومی از ژمینی سورفکتانت ($C_{12}-5N-C_{12}$) بر اختلال حافظه ناشی از تجویز بتا آمیلوئید، به صورت درون تنی مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: ۱۰۰۰ برابر غلظت CMC برای تهیه میسل مورد استفاده قرار گرفت. کلسترویل و ژمینی سورفکتانت‌های کاتیونی برای فرمولاسیون نیوزوم‌ها با استفاده از روش هیدراتاسیون فیلم مورد استفاده قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل اندازه ذره توسط روش پراکندگی نور لیزر (Malvern Master Sizer) و پایداری سیستم‌های حسی در طی ۱۲ ماه در دمای ۸-۴ درجه سانتی گراد انجام شد و در فواصل زمانی مشخص نمونه‌های میکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. دستگاه جراحی استریوتاکس برای تزریق $A\beta 1-42$ و فرمولاسیون ژمینی سورفکتانت در ۷ گروه ۷ تایی موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفت. اثرات فرمولاسیون‌های مختلف ژمینی سورفکتانت

در بهبود یادگیری و اختلال حافظه ناشی از $A\beta$ در موش صحرایی توسط ماز آب موریس مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج و بحث: فرمولاسیون وزیکول انتخابی دارای میانگین قطر کمتر از $5\ \mu m$ بوده و در مدت ۱۲ ماه پایداری آن تغییری نکرد. نتایج بخش رفتاری بیانگر آن بود که در گروه دریافت کننده $A\beta$ در بخش یادگیری اختلاف معنی داری نسبت به گروه شاهد و کنترل، درمورد مسافت و زمان طی شده جهت یافتن سکوی پنهان مشاهده نشد. در بخش حافظه نیز اختلاف معنی داری در مقایسه‌ی گروه $A\beta$ با شاهد درمورد مدت زمان طی شده تا منطقه هدف و درصد مسافت طی شده در منطقه هدف و تعداد دفعات ورود به منطقه هدف و سرعت شنای حیوان مشاهده نشد. در بخش یادگیری گروهی که علاوه بر $A\beta$ ، میسل دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه $A\beta$ ، اختلاف معنی داری در مورد مسافت و زمان طی شده جهت پیدا کردن سکو نشان ندادند، اما گروهی که علاوه بر $A\beta$ نیوزوم دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه میسل درمورد فاصله طی شده و با گروه های شاهد، میسل و $A\beta$ در مورد زمان طی شده تا سکو کاهش معنی داری را نشان داد و در بخش حافظه، هر دو گروه تغییرات معنی داری در مورد فاکتورهای مورد نظر در مقایسه با سایر گروه‌ها مشاهده نشد. نتایج گروه-هایی که تنها میسل یا نیوزوم دریافت کرده بودند نشان داد که از لحاظ تمامی فاکتورها هیچ تفاوت معنی داری با گروه‌های شاهد و کنترل نداشتند. بنابراین فرمولاسیون‌های میسل و نیوزوم به تنهایی اثری بر یادگیری و حافظه حیوانات نداشتند. این مطالعه نشان داد که هر دو فرمولاسیون میسل و نیوزوم های C_{12} -5N- C_{12} ، برای رفع بیماری آلزایمر موثر می باشند، اما احتمالاً به دلیل اینکه بتآملوئید استفاده شده در این مطالعه از کیفیت مطلوبی برخوردار نبود، تفاوت معنی داری را نشان ندادند و نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه بافت شناسی و همچنین سنتز فرمولاسیون نانونیوزوم با قابلیت تزریق IV وجود دارد.

کلمات کلیدی: آلزایمر، ژمینی سورفاکتانت، درون تنی، وزیکول، میسل.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that degrades memory, cognition and behavior and finally leads to dementia in the elderly. At present, no effective treatment can prevent and cure this disease in human beings, and available drugs can only slightly alleviate AD symptoms. The accumulation of a peptide of 38-43 amino acids ($A\beta$), in the form of fibrillar plaques, was one of the main reasons for AD. Gemini surfactants are new surfactant with useful properties such as low CMC, low surface tension and biodegradability. According to in vitro studies, Gemini surfactants can disassemble $A\beta$ fibrils, so they may become new therapeutic strategies for AD. At this study, the micelle and niosome was prepared by using Gemini surfactant (C_{12} -5N- C_{12}) and evaluated the effects of them in preventing AD caused by $A\beta$ injection in rat models.

Method: the 1000 fold * was used to CMC concentration for preparing micelles. Cholesterol and cationic Gemini surfactant were used for formulation of niosomes by film hydration method. Particle size analysis was carried out by laser light scattering technique (Malvern Master sizer) and stability of vesicular systems during 12 months stage at 4-8 °C was also carried out. stereotaxic surgery device was used for hippocampus injection of $A\beta$ 1-42 and Gemini surfactant formulations in 7 groups of 7 rats. The effects of different formulations of Gemini surfactant on improving learning and memory impairment induced by $A\beta$ in rats were checked by Morris water maze.

Results and discussion: The mean volume diameter of the selected vesicles was less than 5 μ m and didn't change during stability evaluation period of 12 months. The rats which received $A\beta$ (amyloid beta group) didn't have significant differences compared to sham and control groups for swimming distance (cm) and escape latency (sec) to find hidden platform in learning tests and also in memory tests they didn't have significant differences compared to sham and control groups for escape latency (sec) and percentage of swimming distance in target zone and frequency and velocity to find hidden platform. Rats which received both $A\beta$ and micelle didn't have significant differences compared to $A\beta$ group for swimming distance (cm) and escape

latency (sec) to find hidden platform in learning tests, but Rats which received both A β and noisome formulation significantly had shorter swimming distance than micelle group and shorter escape latency to find hidden platform than sham, A β and micelle groups in learning tests and in the prob trial, both groups didn't have significant differences compared to other groups. The groups which received only micelle or noisome didn't have significant differences compared to sham and control groups. This showed that formulations alone didn't have any effect on learning and memory. This study showed that both noisome and micelle formulations(C₁₂-5N-C₁₂) were effective in the treatment of Alzheimer's disease. But probably because of the low quality of the A β used in this study didn't show significant differences. Hence more investigations should be done about histopathology studies and synthesis nano-niosome formulation of Gemini surfactant that make them capable for IV injection.

Key words: Alzheimer, Gemini surfactant, in vivo, vesicle, micelle



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گرگان
دانشکده داروسازی

بایان نامه خانم نگاه رحیمی دانشجوی شهریه پرداز داروسازی ورودی ۹۱ به شماره: ۱۰۸۰
تحت عنوان:

تیمبر و بررسی خصوصیات فیزیکی شیمیایی نوپاسین و زیگونی و میلی سورفکتانت و قلعی $C_{12}N-C_{12}S-5$ و اثرات آن

بر حافظه و یادگیری مدل آرایه‌ری موش صحرایی

اساتید راهنما:

۱- دکتر عباس پورجانی

۲- دکتر وحید شیبانی

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر محمدرضا آفرینش

۳- دکتر پیام خزانلی

۴- دکتر محمد شعبانی

در تاریخ ۹۸/۰۲/۱۵ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸٫۹۴
(با حروف) هجده و نه و یک دهم به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورشیجانی
رئیس اداره بایان نامه

دکتر محمود رضا حیدری
رئیس دانشکده

